

Rekomendacja nr 35/2012

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 16 lipca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu
leczniczego Trobalt (retygabina), tabletki powlekane 300 mg,
kod EAN 5909990852642 we wskazaniu: „terapia wspomagająca
leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym
z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób
dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden
dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej
był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)”**

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹ **rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Trobalt (retygabina), tabletki powlekane, kod EAN 5909990852642 we wskazaniu: terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), przychylając się jednocześnie do utworzenia nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii lekowej z poziomem odpłatności: za odpłatnością ryczałtową.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Trobalt (retygabina) we wskazaniu: „terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)”. Mechanizm działania substancji czynnej wnioskowanego preparatu jest innowacyjny w świetle dotychczas refundowanych produktów leczniczych stosowanych w farmakoterapii lekoopornej padaczki. Wprowadzenie retygabiny do kliniki leczenia napadów padaczki może przynieść wymierne korzyści populacji pacjentów, u których stosowanie dotychczasowego zestawu leków nie przynosi wymiernej poprawy jakości stanu zdrowia.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją we wskazaniu określonym stanem klinicznym: *„terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)”* [REDACTED] w ramach odrębnej grupy limitowej preparatu Trobalt (retygabina) dostępnego, jako tabletki powlekane; 300 mg 84 tabl.; kod EAN 5909990852642 oraz umieszczenie wymienionego preparatu na wykazie

leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych².

Problem zdrowotny

Padaczka jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, cechującą się występowaniem nieprovokacyjnych, nawracających napadów spowodowanych nagłym, zwykle krótkotrwałym, nadmiernym pobudzeniem neuronów. W trakcie napadu mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych dostrzegalne przez chorego lub jego otoczenie.

Nieprawidłowe wyładowania mogą występować w obrębie całej kory mózgu, powodując natychmiastową utratę przytomności z wystąpieniem drgawek i są to napady określane jako pierwotnie uogólnione, typowe dla idiopatycznych uogólnionych padaczek lub zespołów padczkowych, uwarunkowanych najprawdopodobniej w większości przypadków czynnikami genetycznymi (np. mutacjami prowadzącymi do zaburzeń funkcji kanałów jonowych, a w konsekwencji do patologicznych zmian potencjału błonowego komórek nerwowych).

Źródłem nieprawidłowych wyładowań mogą być także grupy komórek nerwowych o nieprawidłowej czynności elektrycznej, stanowiące tzw. ognisko padczkowe. Mogą to być komórki, których neurogeneza nie przebiegała prawidłowo (np. w związku z zaburzeniami rozwojowymi kory mózgowej) lub zostały uszkodzone w późniejszym okresie życia. Napady powstające w ściśle umiejscowionym ognisku padczkowym określa się mianem częściowych, są one charakterystyczne dla padaczek i zespołów padczkowych zlokalizowanych. Padaczkę rozpoznaje się, jeżeli potwierdzono wystąpienie 2 lub więcej nieprovokowanych napadów padczkowych w odstępie 24 h lub dłużej.

Ogólnie napady padczkowe można podzielić na:

1. Napady częściowe (ogniskowe):

- a) częściowe proste - z zachowaniem świadomości, są to napady z objawami ruchowymi, samotosensorycznymi, autonomicznymi lub psychicznymi;
- b) częściowe złożone - bez zachowania świadomości, rozpoczynające się jako napady częściowe proste z pojawiającymi się później zaburzeniami świadomości, z zaburzeniami świadomości od początku napadu lub z automatyzmami;
- c) częściowe wtórnie uogólnione rozpoczynające się w ściśle określonym rejonie mózgu, od wyładowania ogniskowego w obrębie jednego obszaru w jednej półkuli mózgu; następnie czynność napadowa zanika lub wtórnie rozszerza się na całe mózgowie, powodując kliniczny napad padczkowy wtórnie uogólniony. Mogą one występować w każdym wieku, trwają od 0 do 1 minuty.

2. Napady pierwotnie uogólnione (nagłe wyładowania padczkowe komórek nerwowych występujące symetrycznie w obu półkulach mózgu bez uchwytnego ogniskowego początku):

- a) z drgawkami, niekiedy z przygryzieniem języka czy błony śluzowej policzka lub/i mimowolnym oddaniem moczu. Trwają od 1 do 3 minut, zwykle z wyłączeniem świadomości;
- b) niedrgawkowe, z utratą świadomości na kilka lub kilkanaście sekund.

3. Napady niesklasyfikowane.

Uaktualniona klasyfikacja napadów padczkowych opracowana przez *International League Against Epilepsy (ILAE)* z 2009 r. obejmuje:

1. Napady uogólnione:

- a) napady toniczno-kloniczne w różnych zestawieniach składników tonicznego i klonicznego;
- b) napady nieświadomości cechujące się nagłą, krótkotrwałą utratą świadomości bez utraty postawy; typowe, nietypowe, ze szczególnymi cechami: miokloniczne napady nieświadomości, mioklonie powiek;
- c) napady miokloniczne – z gwałtownymi, krótkimi skurczami („szarpnięciami”) mięśni; miokloniczne, miokloniczne atoniczne, miokloniczne toniczne;

- d) napady kloniczne – z synchronicznymi skurczami mięśni;
- e) napady toniczne – z nagłą utratą świadomości i tonicznym wyprężeniem tułowia oraz kończyn;
- f) napady atoniczne – charakteryzują się nagłym spadkiem napięcia mięśni, ograniczonym (np. do głowy) lub uogólnionym, powodującym upadek i narażającym chorego na obrażenia ciała.

2. Napady ogniskowe.

3. Napady o nieznanym pochodzeniu:

- napady zgięciowe.

Zgodnie z powyższą propozycją, zrezygnowano z podziału napadów ogniskowych na podgrupy, wprowadzając określenia opisowe (np. napady ogniskowe bez zaburzeń świadomości, z zaburzeniami świadomości lub przechodzące w obustronny napad drgawkowy).

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego występującą w populacji krajów rozwiniętych z częstością około 1%. Przyjmując 1% jako wskaźnik rozpowszechnienia padaczki i 30% wskaźnik lekooporności, liczba chorych, którzy mogą być traktowani jako oporni na leczenie, wynosi w Polsce 100–120 tysięcy osób. Dodatkowo napady częściowe występują u 62,33% pacjentów, a osób z padaczką powyżej 18 roku w 81,31% przypadków. Od 50 do 60% napadów padaczkowych ujawnia się u osób poniżej 16 roku życia. Drugi szczyt zachorowań występuje u osób w starszym wieku i jest głównie związany z chorobami naczyńiowymi mózgu (około 50% przypadków padaczki >65 roku życia), zmianami strukturalnymi w obrębie mózgu na skutek zmian patologicznych wywołanych przez urazy, guzy, udary, proces zwyrodnieniowy itp.

Celem leczenia doraźnego jest przerwanie napadu padaczkowego, a leczenia przewlekłego zapobieganie nawrotom napadów. Podstawową metodą leczenia padaczki jest właściwa farmakoterapia. Leczenie zaczyna się zwykle od monoterapii lekiem tzw. I generacji. W przypadku braku pożądanego efektu terapeutycznego należy modyfikować leczenie przez zwiększenie dawki stosowanego leku, zmianę leku na inny lub zastosowanie terapii skojarzonej. Jednak u około 30% pacjentów, pomimo włączenia prawidłowego leczenia, nadal utrzymują się napady padaczkowe. W leczeniu padaczki lekoopornej stosuje się monoterapię lekiem drugiego wyboru lub leczenie skojarzone najczęściej dwoma różnymi lekami (terapia dodana). Najczęściej w terapii dodanej łącznie z lekiem tradycyjnym stosuje się jeden z leków nowej generacji (gabapentyna, lamotrygina, levetiracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramata, wigabatryna).

Odnosnie padaczki lekoopornej, nie istnieje jedna, powszechnie obowiązująca definicja. Jedna z przyjętych pozwala na rozpoznanie tego typu padaczki, gdy zastosowanie trzech klasycznych i dwóch nowych, właściwych dla danego typu napadów, leków przeciwpadaczkowych w wysokich, tolerowanych dawkach przez dwa lata nie prowadzi do uzyskania kontroli napadów (redukcja napadów mniejsza niż 50% względem stanu wyjściowego). Zgodnie z definicją wypracowaną przez ILAE, oporność na leczenie farmakologiczne należy rozpoznać po stwierdzeniu nieskuteczności dwóch właściwie wybranych, odpowiednio stosowanych i tolerowanych schematów leczenia przeciwpadaczkowego (w monoterapii lub w terapii skojarzonej) w uzyskaniu trwałego ustąpienia napadów. Do czynników predysponujących do wystąpienia padaczki lekoopornej należy ujawnienie się choroby przed pierwszym rokiem życia, duża częstość napadów do czasu rozpoczęcia leczenia oraz zmiany strukturalne mózgu, w tym wady rozwojowe kory. Prawdopodobieństwo rozwinięcia się lekoopornej padaczki jest większe u pacjentów, którzy nie reagują w zadawalający sposób na leczenie przeciwpadaczkowe².

Opis wnioskowanego świadczenia

Retygabina, substancja czynna produktu leczniczego Trobalt (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe; kod ATC: N 03 AX 2) wpływa modulująco na funkcjonowanie kanałów potasowych umiejscowionych na komórkach nerwowych mózgu poprzez ich aktywację wywołując stały przepływ jonów. Kanały potasowe są jednymi z napięciocależnych kanałów jonowych i stanowią ważny element determinujący prawidłową aktywność neuronów poprzez stabilizację potencjału spoczynkowego błony i kontrolę podprogowej pobudliwości

elektrycznej, co zapobiega inicjacji serii patologicznych potencjałów czynnościowych jakie występują w napadzie padaczkowym. Działanie retygabiny na aktywność kanałów potasowych zostało dobrze udokumentowane, jednak inne mechanizmy, w jakich retygabina może wykazywać działanie przeciwpadaczkowe nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione.

Preparat Trobalt zarejestrowany jest jako lek wspomagający leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej z padaczką. Dobową dawkę produktu Trobalt należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu optymalizacji stosunku skuteczności i tolerancji. Maksymalna, całkowita początkowa dobową dawkę wynosi 300 mg (100 mg trzy razy na dobę). Następnie całkowitą dawkę dobową zwiększa się maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji u leczonego pacjenta. Przewiduje się, że skuteczna dawka podtrzymująca może wynosić od 600 mg do 1200 mg na dobę.

W dniu 28 marca 2011 roku Komisja Europejska wydała decyzję rejestracyjną, autoryzującą wprowadzenie przez firmę Glaxo Group Limited preparatu Trobalt do obrotu w całej Unii Europejskiej².

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne nie wskazują bezpośrednio określonej sekwencji substancji stosowanych w leczeniu rozpatrywanej populacji chorych, począwszy od pierwszych etapów terapii. Zaleca się rozpoczęcia leczenia od przeciwpadaczkowych leków tzw. starszej generacji, tj. kwasu walproinowego i jego soli, karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, prymidonu, a następnie w przypadku braku właściwej odpowiedzi lub w wyniku wystąpienia nietolerancji należy włączyć do leczenia preparaty nowszych generacji (leki zawierające np. gabapentynę, lamotryginę, lewetiracetam, topiramát).

Możliwość zastosowania danej terapii przeciwpadaczkowej w Polsce należy rozważać w kontekście obecnie obowiązującej sytuacji refundacyjnej. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, produkty lecznicze w leczeniu padaczki podzielone są na dwie kategorie ze względu na zakres wskazań objętych refundacją:

- kategoria "Padaczka" (P), do której należą produkty lecznicze zawierające: kwas walproinowy i jego sole (sodu i magnezu), połączenie kwasu walproinowego i soli sodowej tego kwasu, karbamazepinę, klonazepam, diazepam, etosuksimid, fenobarbital, fenytoinę oraz primidon. Nadana tym produktom kategoria umożliwia refundację w każdej linii leczenia.

- kategoria 'Padaczka oporna na leczenie' (Epi-lo – epilepsja lekooporna), do której należą produkty lecznicze zawierające: wigabatrynę, gabapentynę, lamotryginę, tiagabinę, topiramát, okskarbazepinę, lewetiracetam. Nadana tym produktom kategoria umożliwia refundację na każdej powyżej II linii leczenia.

Jako komparatory dla retygabiny w leczeniu populacji docelowej w analizie wnioskodawcy wskazano leki z grupy refundacyjnej Epi-lo; łącznie 7 substancji czynnych oraz lakozamid, który nie znajduje się w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia, jako lek refundowany. Ponadto, wnioskodawca w swojej analizie wskazał jako potencjalny komparator aktywne placebo rozumiane, jako kontynuacja dotychczasowej terapii w skojarzeniu z placebo (brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie).

Na podstawie dostępnych danych można przypuszczać, że stosowanie preparatów z grupy 'P' w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną w III linii i powyżej będzie zachodziło rzadziej niż lekami z nowszych generacji m.in. z kategorii Epi-lo².

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę kliniczną, której celem była ocena skuteczności stosowania leku Trobalt w przedmiotowym wskazaniu.

Wobec braku badań klinicznych nad zastosowaniem retygabiny vs aktywny komparator w rozpatrywanej populacji, do analizy klinicznej włączono 3 randomizowane, podwójnie zaślepione badania (RCT), porównujące leczenie retygabiną ze stosowaniem aktywnego placebo w populacji pacjentów lekoopornych (niereagujących na 1 do 3 standardowo stosowanych leków przeciwpadaczkowych) chorych na padaczkę o napadach częściowych, gdy średnia długość trwania choroby wynosiła od około 20 do 23 lat. Odnalezione badania dotyczyły porównania zastosowania retygabiny vs aktywne placebo w różnych dawkach:

- badanie 205 (*Porter 2007*): retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę;
- badanie 302 (*Brodie 2010*): retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę;
- badanie 301 (*French 2011*): retygabina 1200 mg/dobę.

Wymienione badania były równocześnie badaniami rejestracyjnymi i obejmowały: fazę wstępną (gdzie pacjenci przyjmowali standardową terapię składającą się z od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych i w której dokonywano oceny wyjściowej częstości napadów padaczkowych, po czym pacjenci byli kwalifikowani do badania i randomizowani do poszczególnych grup); fazę wymuszonego zwiększania dawki – titracji (w której dawkę leku systematycznie zwiększano, aż do osiągnięcia dawki docelowej); fazę podtrzymującą (w której pacjenci przyjmowali ustaloną dawkę leku).

W każdym z badań wyniki analizowano osobno dla dwóch faz leczenia w zależności od wymagań agencji rejestracyjnych: dla populacji pacjentów zrandomizowanych - ITT *Food and Drug Administration* (FDA) - którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku; wyniki podano dla całego okresu podwójnego zaślepienia. Dla populacji pacjentów zrandomizowanych - ITT *European Medicines Agency* (EMA) - którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden pomiar napadu drgawkowego w fazie podtrzymującej; wyniki podano dla fazy podtrzymującej.

Wyniki metaanaliz lub/i pojedynczych badań w zależności od dawki i w rozbiciu na dwie rozpatrywane fazy badań, świadczą w większości przypadków na korzyść stosowania retygabiny vs aktywne placebo i w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych przedstawiają się następująco:

1. Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni w fazie podwójnego zaślepienia oraz fazy podtrzymania wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść retygabiny dla dawki 600 mg/dobę w badaniu o większej liczbie pacjentów, podczas gdy dla dawek 900 mg i 1200 mg/dobę we wszystkich badaniach, w których stosowano wymienione dawki;
2. Średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni była istotna statystycznie i wynosiła odpowiednio w fazie podwójnego zaślepienia dla dawki 900 mg/dobę (WMD=-18,29, p=0,017) 1200 mg/d (WMD=-23,56, p=0,0005). Dla fazy podtrzymania nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy dla wszystkich dawek
3. Wyniki dla odsetek odpowiedzi pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni dla całej fazy podwójnie zaślepionej świadczą o tym, że retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo we wszystkich dawkach: 600 (NNT = 9), 900 (NNT = 6) oraz 1200 mg (NNT = 5), jednocześnie dawka 600 mg jest mniej skuteczna niż dawka 900 mg, a dawka 900mg jest mniej skuteczna niż dawka 1200 mg (RB=1,71 i p=0,001, RB=2,19 i p<0,0001, RB=2,36, p<0,0001).
4. Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100% - retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo jedynie w dawce 900 mg (RB=1,86, p=0,19, NNT=16), jednocześnie istotność statystyczną na korzyść retygabiny wykazano w badaniu o wyższej liczebności pacjentów. W odniesieniu do dawki 1200 mg retygabiny, istotność statystyczną względem aktywnego placebo uzyskano w jednym badaniu o wyższej liczebności pacjentów (RB=4,47, p=0,0001 i NNT=8). Dawka 600 mg retygabiny nie wykazała istotnie lepszej skuteczności.

5. Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 50 do 75% dla całej podwójnie zaślepionej fazy świadczy o tym, że retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo we wszystkich trzech stosowanych dawkach, a jej skuteczność wzrasta wraz z wielkością dawki 600 (RB=2,08, p=0,001, NNT=10); 900 (RB=2,44, p<0,0001, NNT=8); 1200 mg (RB=2,14, p=0,0003, NNT=8).

6. Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 25 do 50 % - brak istotnych statystycznie różnic między retygabina we wszystkich dawkach a aktywnym placebo.

7. Analiza odsetka pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe wykazała, że retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo jedynie w dawce 1200 mg, zarówno w czasie całej fazy podwójnie zaślepionej, jak i fazy podtrzymującej (Peto OR=3,67, p=0,027 i NNT=33 dla całej fazy podwójnie zaślepionej oraz RB=3,45, p=0,015 i NNT=18 dla fazy leczenia podtrzymującego). Dawki 600 i 900 mg nie wykazały skuteczności istotnej statystycznie względem aktywnego placebo.

9. Procent czasu trwania leczenia (dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły - brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą otrzymującą retygabina we wszystkich dawkach a grupą otrzymującą aktywne placebo.

10. Odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych; retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo zarówno w całej fazie podwójnie zaślepionej, jak i tylko fazy podtrzymującej w dawce 900 mg (RR=0,75, p=0,03, NNT=12 i wynik był na granicy istotności statystycznej – RR=0,72, p=0,045, NNT=13) oraz 1200 mg (RR=0,73, p=0,03, NNT=11 oraz RR=0,58, p=0,005, NNT=9).

Wyniki metaanalizy dla braku zmian lub wzrostu częstości występowania napadów padaczkowych świadczą o braku istotnych statystycznie różnic między stosowaniem retygabiny a aktywnego placebo zarówno w całej fazie podwójnie zaślepionej, jak i tylko w fazie podtrzymującej w dawce 600mg.

Wraz ze wzrostem dawki zwiększa się skuteczność retygabiny. Ponadto, dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 0 do 25% odnotowano wynik istotny statystycznie na niekorzyść retygabiny: w całej fazie podwójnie zaślepionej dla dawek 900 mg (RB=0,51, p=0,0001, NNH=8) oraz 1200 mg (RB=0,61, p=0,005, NNH=10), w fazie podtrzymania dla dawek 600 mg (RB=0,58, p=0,002, NNH=9), 900mg (RB=0,41, p=0,02, NNH=6) oraz 1200 mg (RB=0,61, p=0,02, NNH=11).

Porównania pośrednie retygabiny z aktywnymi komparatorami poprzez aktywne placebo:

Wobec braku pierwotnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio retygabina z aktywnymi komparatorami, wnioskodawca przeprowadził porównania pośrednie z lewetiracetamem, lakozamidem i topiramatem poprzez aktywne placebo jako wspólny komparator. Porównanie pośrednie z pozostałymi aktywnymi komparatorami, tj. okskarbazepiną, tiagabiną, gabapentyną, wigabatryną i lamotryginą nie było możliwe ze względu na zbyt duże różnice w metodyce i sposobie przeprowadzenia uwzględnionych badań klinicznych.

Retygabina vs lewetiracetam: retygabina w dobowych dawkach 600, 900 i 1200 mg nie wykazuje istotnych statystycznie różnic względem lewetiracetamu w dobowych dawkach 1000 mg, 2000 mg i 3000 mg, w zakresie takich punktów końcowych jak: odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych, proporcja pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych oraz odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek.

Retygabina vs topiramate: stosowanie topiramatu w dobowych dawkach 600, 800 lub 1000 mg jest istotnie bardziej skuteczne niż podawanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę oraz stosowanie topiramatu w dawce 600 mg/dobę jest istotnie bardziej skuteczne niż podawanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę ($0,01 < p < 0,05$) odnośnie do odsetka pacjentów osiągających co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych. Stosowanie retygabiny nie wykazuje różnic istotnych statystycznie względem topiramatu ($p > 0,05$) odnośnie do odsetka pacjentów uzyskujących co

najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla pozostałych analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, retygabina 900 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę, retygabina 1200 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę. Podawanie retygabiny nie wykazuje różnic istotnych statystycznie względem topiramatu ($p > 0,05$) w zakresie odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę.

Retygabina vs lakozamid: na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono, że stosowanie retygabiny (w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg lub 1200 mg) nie wykazuje istotnych statystycznie różnic względem lakozamidu (w dobowych dawkach 200 mg lub 400 mg) odnośnie do odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów uzyskujących $\geq 50\%$ lub $\geq 75\%$ redukcję częstości napadów padaczkowych oraz odsetka pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe, dla wszystkich analizowanych kombinacjach dawek.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących skuteczności praktycznej preparatu Trobalt. Nie odnaleziono badań obserwacyjnych przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Bezpieczeństwo stosowania

Do analizy bezpieczeństwa włączono wyniki badań klinicznych uwzględnionych w analizie skuteczności.

Zaobserwowane zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku obejmowały zaburzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego, z których większość pojawiała się w fazie wymuszonego zwiększania dawki (titracji) z zauważalną tendencją spadkową w nasileniu objawów w fazie podtrzymania. Zaobserwowano także pozytywną korelację między zwiększaniem dawki preparatu a wzrostem toksyczności leczenia, a także między rezygnacją z badania ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku. Rezygnacja z terapii w grupie pacjentów przyjmujących retygabiny sięgała 50 do 80% podczas, gdy w grupie stosującej aktywne placebo wyniosła około 50%.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie leczonej retygabiny w porównaniu do grupy aktywnego placebo było występowanie typowych zaburzeń wynikających ze stosowania leków przeciwpadaczkowych do których zalicza się: senność, zawroty głowy, stan splątania, zaburzenia mowy, zmęczenie, drżenie, amnezję, zaburzenia myślenia, zaburzenia chodu i parestezje. Metaanaliza wyników badań bezpieczeństwa (próby kliniczne 205, 301 oraz 302) wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jak poniżej związanych ze stosowaniem retygabiny vs aktywne placebo:

- 600 mg/dzień: zawroty głowy (RR=2,39, $p=0,0021$, NNH=13), senność (RR=1,75, $p=0,0195$, NNH=16), zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (OR=3,57, $p=0,0015$, NNH=18);
- 900 mg/dzień: zawroty głowy (RR=4,03, $p<0,0001$, NNH=6), senność (RR=2,81, $p<0,0001$, NNH=7), stan splątania (OR=3,17, $p=0,0083$, NNH=23), drżenie (RR=4,37, $p=0,0009$, NNH=14), zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (OR=3,53, $p=0,002$, NNH=19), osłabienie (RR=2,33, $p=0,008$, NNH=16);
- 1200mg/dzień: zawroty głowy (metaanaliza: RR=3,16, $p<0,0001$, NNH=5), senność (metaanaliza: RR=2,12, $p<0,0001$, NNH=7), stan splątania (metaanaliza: RR=5,42, $p<0,0001$, NNH=7), drżenie (RR=3,49, $p=0,0014$, NNH=13,) zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (OR=4,29, $p=0,0002$, NNH=14), zaburzenia mowy (metaanaliza: OR=7,95, $p<0,0001$, NNH=9).

Ogólnie, stosowaniu retygabiny towarzyszyły liczne zdarzenia niepożądane, ale zazwyczaj nie były one ciężkie. W opinii *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP)

oceniającego retygabinę w ramach centralnej procedury rejestracyjnej w Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), szczególny nacisk powinien być kładziony na obserwowanie i ocenę zaburzeń ze strony układu moczowego, które najprawdopodobniej związane są z obecnością licznych kanałów potasowych na śródbłonku pęcherza moczowego oraz ścianach naczyń krwionośnych, których aktywacja przez retygabinę może wywołać zaburzenia ze strony układu moczowego tj: infekcje układu moczowego, trudności w oddawaniu moczu, dysurię i chromaturię. Wymienione zdarzenia nie miały zazwyczaj ciężkiego przebiegu i ulegały poprawie lub przechodziły samoistnie lub po przerwaniu leczenia. Uwagi CHMP znalazły odzwierciedlenie w zapisach Planu Zarządzania Ryzykiem, który zawiera obowiązkowe działania, jakie podmiot odpowiedzialny dla retygabiny musi podjąć w ramach monitorowania bezpieczeństwa stosowania leku i które m.in. wskazują na konieczność przeprowadzenia badania epidemiologicznego, także w populacji osób starszych, w kierunku oceny wpływu podawania retygabiny na zaburzenia ze strony układu moczowego (głównie retencji moczu).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca w dostarczonych analizach nie zaproponował wprowadzenia mechanizmu podziału ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przedstawił analizę ekonomiczną, której celem była ocena zasadności stosowania produktu leczniczego Trobalt (retygabina) w leczeniu padaczki o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w porównaniu z aktywnym placebo oraz w porównaniu z produktem [REDACTED]

Dla porównania retygabiny z aktywnym placebo przeprowadzona została analiza kosztów-żyteczności w horyzoncie [REDACTED], przy użyciu modelu Markova, w którym uwzględniono m.in. schemat dawkowania retygabiny oraz średnią cenę jej różnych dawek i opakowań ważonych udziałami sprzedaży w Wielkiej Brytanii i Niemczech. Dla porównania retygabiny [REDACTED] przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym [REDACTED]. Wyniki przedstawiono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy oraz perspektywy społecznej.

Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR) dla porównania retygabiny z aktywnym placebo wyniósł [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego, [REDACTED] z perspektywy wspólnej oraz [REDACTED] z perspektywy społecznej.

Z perspektywy płatnika publicznego ceny progowe leku Trobalt (kod EAN 5909990852642) wyniosłyby [REDACTED], a z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne [REDACTED]

Przy wnioskowanej cenie zbytu netto ICUR dla leku Trobalt [REDACTED]

W przypadku porównania retygabiny z [REDACTED]

Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionej analizy ekonomicznej, np., przyjęty horyzont czasowy może być zbyt krótki dla oszacowania wszystkich kosztów i efektów zdrowotnych leczenia padaczki, która jest chorobą przewlekłą.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowano wpływ na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) jak i pacjenta w sytuacji podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt (retygabina), kiedy populację docelową (zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku refundacyjnym) stanowiliby dorośli pacjenci z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany.

Porównano scenariusz istniejący (w przypadku braku finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej) ze scenariuszem nowym (gdy stosowanie produktu leczniczego Trobalt w leczeniu analizowanej populacji pacjentów będzie objęte współfinansowaniem ze środków publicznych), a także wyznaczono scenariusz maksymalny i minimalny.

Wydatki inkrementalne dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego z perspektywy płatnika publicznego dla wnioskowanej populacji po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych z grupy Epi-lo oszacowano na:

Należy jednak zauważyć, iż populację docelową, zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku refundacyjnym, stanowią dorośli pacjenci z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany, przy czym precyzyjnie wskazano III linię leczenia. Jednak na cele analizy przyjęto, że lek będzie stosowany u pacjentów po dwóch próbach leczenia lekami refundowanymi z grupy 'Padaczka' oraz po co najmniej jednej próbie leczenia lekiem refundowanym w padaczce odpornej na leczenie/z grupy Epi-lo. Sugeruje to zatem stosowanie retygabiny dopiero w IV linii leczenia, w przypadku objęcia jej refundacją.

Ponadto, korzystając z modelu dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny, w obrębie Agencji dokonano obliczeń, zawężając docelową populację do pacjentów po co najmniej dwóch oraz co najmniej trzech nieskutecznych lub nietolerowanych próbach leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo, aby zobrazować, jak zmieniałyby się koszty refundacji przy kolejnych zawężeniach populacji docelowej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej Wnioskodawca zaproponował wdrożenie rozwiązań, które spowodowałyby wygenerowanie oszczędności poprzez podjęcie działań, które miałyby pozwolić zrównoważyć koszty refundacji leków Trobalt dla płatnika publicznego poprzez uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów refundacji wynikającemu z analizy wpływu na budżet. Rozwiązania zaproponowane przez Wnioskodawcę obejmują:

Zaproponowane rozwiązania racjonalizacyjne powinny zapewnić uwolnienie środków publicznych w wysokości przekraczającej wzrost kosztów wynikający z analizy wpływu na

Wprowadzenie proponowanych rozwiązań powinno więc zapewnić zniwelowanie skutków finansowych podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalit. W ocenie Agencji trudno jednak rozstrzygać o racjonalności i realności proponowanych rozwiązań

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnaleziono dwie rekomendacje klinicznie odnośnie rozpatrywanego zagadnienia wydane przez *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) oraz opierające się na nich rekomendacje polskie. Obie wskazują na możliwość stosowania retygabiny u pacjentów z padaczką ogniskową lekooporną.

Polskie rekomendacje postulują zmianę schematu leczenia, gdy kolejna terapia nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji; należy podjąć próbę dalszej modyfikacji leczenia, stosując leki klasyczne, takie jak fenobarbital czy fenytoina, ale również rozważyć leki nowszej generacji wigabatrynę, tiagabinę oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retigabinę czy lakozamid.

Rekomendacje NICE stwierdzają, że retygabina jest zalecana jako alternatywna opcja leczenia wspomagającego tylko w sytuacji, gdy wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, walproinianu sodu, topiramatu, nie przyniosło adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub nie było tolerowane.

W odniesieniu do rekomendacji finansowych, odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje: NICE, SMC (*Scottish Medicines Consortium*) oraz HAS (*Haute Autorité de Santé*) w odniesieniu do stosowania retygabiny u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i więcej z napadami o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, przy czym NICE wymaga, aby lek był stosowany, gdy nieskuteczne lub nietolerowane były inne wcześniejsze terapie.

Odnaleziono jedną negatywną rekomendację IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), która stwierdza, że nie ma wystarczających dowodów na dodatkowe korzyści z

włączenia retygabiny do terapii pacjentów z padaczką lekooporną na podstawie dokumentacji przedstawionej przez producenta. Wskazano, że podmiot nie przeprowadził porównań retygabiny do lamotryginy i topiramatu jako potencjalnych komparatorów dla ocenianej technologii, przedstawił wyniki porównań do lakozamidu.

Stanowisko duńskiego *The Institute for Rational Pharmacotherapy* (IRP) z 2011 r. mówi, iż efektywność Trobaltu jest porównywalna do innych nowych leków przeciwpadaczkowych zarejestrowanych jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej. Jednakże, efekty uboczne terapii i przede wszystkim brak jasnej korelacji między dawką a występowaniem tych efektów sprawia, że stosowanie retygabiny jest mniej korzystne niż innych leków przeciwpadaczkowych obecnie znajdujących się na rynku. Ponadto, retygabina jest o około 25% droższa niż obecnie stosowane najdroższe terapie wspomagające (np. Vimpat) znajdujące się na liście rekomendacyjnej. Dlatego retygabina powinna być przepisywana tylko tym pacjentom, którzy nie odpowiadają lub nie tolerują innych leków przeciwpadaczkowych.

Agencja *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) umieściła Trobalt we wskazaniu: leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów dorosłych w wieku 18 lat lub więcej na liście leków nie spełniających kryteriów AWMSG.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę preparat

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja Prezesa Agencji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Trobalt (retygabina), tabletki powlekane 300 mg, kod EAN 5909990852642 we wskazaniu: "terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)" została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. (znak pisma MZ-PLA-460-15020-55/IS/12), na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 44/2012 z dnia 16 lipca 2012 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2012 z dnia 16 lipca 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Trobalt (retygabina) (EAN 5909990852642) we wskazaniu: padaczka o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).
2. Raport AOTM-OT-4350-10/2012 "Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Trobalt (retygabina) we wskazaniu: padaczka o początku ogniskowym z wtórnym

uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)".